

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

CD

(11)Publication number : 06-206818

(43)Date of publication of application : 26.07.1994

(51)Int.CI. A61K 31/425  
 A61K 31/195  
 A61K 31/34  
 A61K 31/38  
 A61K 31/415  
 // C07D233/64  
 C07D277/22  
 C07D307/54  
 C07D333/24

(21)Application number : 05-152485

(71)Applicant : CASSELLA AG

(22)Date of filing : 23.06.1993

(72)Inventor : SCHOENAFINGER KARL  
 SCHINDLER URSULA  
 SCHRAVEN ECKHARD

(30)Priority

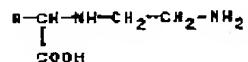
Priority number : 92 4222980 Priority date : 13.07.1992 Priority country : DE

## (54) METHOD FOR USING 2-(N-(2-AMINOETHYL)AMINO)ACETIC ACID DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a 2-(N-(2-aminoethyl)amino)acetic acid deriv. useful for proofing and preventing the disorder or disease induced by non-enzymatic glycosylation.

CONSTITUTION: This pharmaceutical prepn. contains the compd. of the formula (R is phenyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl and these groups may be substd. by a halogen, alkyl, alkoxy, dialkylaminoalkoxy, alkoxyalkoxy and/or a plural number of times) and its pharmacologically permissible acid added salts; for example, 2-(N-(2-aminoethyl)amino)-2-(2-thienyl)acetic acid-dihydrchloride as pharmaceutically effective substances. The compd. is suitable for proofing or preventing the osteoarthritis, apoplectic stroke, high blood pressure, peripheral vascular disease, ankylosis, diabetes terminal stage disorder and changes relating to aging (e.g.; learning and memory disorder, dementia).



## \* NOTICES \*

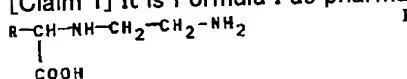
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] It is Formula I as pharmacology-effective matter. [Formula 1]



(— as for the inside R of a formula, a phenyl, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl or a thiazolyl; halogen, an alkyl, and alkoxy \*\* dialkylamino alkoxy \*\* ARUKOKISHIARUKOKISHI! show 1- or the phenyl replaced several times, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl The method of using the 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-acetic-acid derivative and its acid addition salt appropriate in pharmacology of).

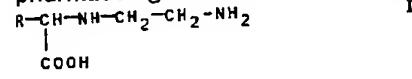
[Claim 2] R A phenyl, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, Thiazolyl; A halogen, an alkyl (C1-C4), alkoxy (C1-C4) \*\* JI (C1-C4) - Alkylamino-(C1-C4) alkoxy \*\* (C1-C4) It is 1 by alkoxy-(C1-C4) ARUKOKISHI. - Or the phenyl replaced several times, 2 according to claim 1 which shows a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl -(N-(2-aminoethyl) AMINO)- Operation of an acetic-acid derivative.

[Claim 3] How to use the pharmacology-effective matter according to claim 1 for prevention of the obstacle or illness caused by non-enzyme nature glycosylation, or reduction.

[Claim 4] Operation according to claim 1 for prevention of a diabetes terminal obstacle, or prevention.

[Claim 5] Operation according to claim 1 for prevention of the change related to age, or prevention.

[Claim 6] It is Formula I as pharmacological effective matter for manufacturing a pharmacological manufacture object as pharmacology-effective matter. [Formula 2]



(— as for the inside R of a formula, a phenyl, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl or a thiazolyl; halogen, an alkyl, and alkoxy \*\* dialkylamino alkoxy \*\* ARUKOKISHIARUKOKISHI show 1- or the phenyl replaced several times, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl The method of using the 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-acetic-acid derivative and its acid addition salt appropriate in pharmacology, or several sorts of such compounds of

[Claim 7] R A phenyl, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, an imidazolyl thiazolyl; halogen, (C1-C4) An alkyl, alkoxy (C1-C4) \*\* JI (C1-C4) - Alkylamino-(C1-C4) alkoxy \*\* (C1-C4) It is 1 by alkoxy-(C1-C4) ARUKOKISHI. - Or operation according to claim 6 which shows the phenyl replaced several times, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl.

[Claim 8] R is 2. - Thienyl - Shown operation according to claim 6 or 7.

[Claim 9] How to use the pharmacology-effective matter according to claim 6 for prevention of the obstacle or illness caused by non-enzyme nature glycosylation, or reduction.

the inside R of a formula — a phenyl, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or a thiazolyl; halogen — an alkyl and alkoxy \*\* dialkylamino alkoxy \*\* ARUKOKISHIARUKOKISHI — 1— Or the phenyl replaced several times, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl is shown. a 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-acetic-acid derivative and its acid addition salt appropriate in pharmacology, several sorts of such compounds, or the effective matter — pharmacological — appropriate support — And (or) pharmacological manufacture object which contains other pharmacology-effective matter 1 or several sorts by the quality of an additive, and the case.

[Claim 11] R A phenyl, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, Thiazolyl, halogen, and alkyl (C1-C4) (C1-C4) alkoxy \*\* JI (C1-C4) — Alkylamino-(C1-C4) alkoxy \*\* (C1-C4) It is 1 by alkoxy-(C1-C4) alkoxy-(C1-C4) ARUKOKISHI. — Or pharmacological manufacture object according to claim 10 in which the phenyl replaced several times, a thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl is shown.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

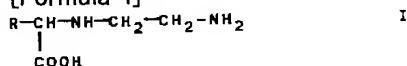
---

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention is Formula I as pharmacology-effective matter. [0002]

## [Formula 4]



[0003] the inside R of a formula — a phenyl, a thieryl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl or a thiazolyl; halogen, an alkyl, and alkoxy \*\* dialkylamino alkoxy \*\* ARUKOKISHIARUKOKISHI 1- Or the phenyl replaced several times, a thieryl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl is shown. 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)- It is related with the method of using an acetic-acid derivative and especially its acid addition salt appropriate in pharmacology for prevention of the obstacle or illness caused by non-enzyme nature glycosylation, and prevention.

[0004] this invention relates to using the compound and its acid addition salt appropriate in pharmacology of Formula I for manufacture of a pharmacological manufacture object as pharmacology-effective matter. this invention relates also to the pharmacological manufacture object which contains the compound 1 of Formula I or several sorts and (or) the acid addition salt 1 appropriate in pharmacology of those, or several sorts as effective matter

[0005]

[Description of the Prior Art] Some of compounds of Formula I are 2 [ effective in a heart vessel ]. — Imidazo RINIRU — Acetic acid — It is already well-known as intermediate field for manufacture of a derivative (35 (I), 1 (1985), Table 1 and Arzneimittel-Forsch./Drug Res. public presentation [ German patent ] No. 3329028 specification, and example 1b, 2B, 4b, 9 — 20 reference).

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The technical problem of this invention is to find out the compound which prevents and prevents the obstacle or illness caused by non-enzyme nature glycosylation.

[0007]

[Means for Solving the Problem] This technical problem is solved by that the compound of Formula I and its acid addition salt itself appropriate in pharmacology are effective in pharmacology.

[0008] phenyl — which the above-mentioned inside R of formula I means, thieryl —, furil —, pyridyl —, pyrrolyl —, and imidazolyl — or a thiazolyl residue — a halogen, an alkyl, and alkoxy \*\* dialkylamino alkoxy \*\*\*\* (or) ARUKOKISHIARUKOKISHI — 1- Or it may be replaced several times. A phenyl group is 1- and 2 preferably in that case. — Or it may be replaced 3 times.

When replaced, other residues which R means are preferably replaced by 1 time especially an alkyl, or ARUKOKISHI. in the case of several times substitution, a substituent is the same — or you may differ

[0009] Especially a halogen means FURUORU, the crawl, a bromine, and iodine, among those FURUORU and its crawl are desirable. Alkyl — And an alkoxy group may become together with other substituents, and may be the shape of a straight chain, and a letter of branching.

[0010] An alkyl is desirable as an alkyl (C1-C4). Alkoxy \*\* is carried out and ARUKOKISHI

(C1-C4) is desirable. Dialkylamino alkoxy \*\* is carried out and JI (C1-C4) alkylamino-(C1-C4) ARUKOKISHI is desirable. Alkoxy - Alkoxy - It carries out and alkoxy (C1-C4)-(C1-C4) ARUKOKISHI is desirable.

[0011] The thieryl group which R means is 2. - A thieryl group is desirable. The pyridyl machine which R means is 3. - It is desirable that it is a pyridyl machine. The furil machine which R means is 2. - It is desirable that it is a furil machine. The pyrrolyl machine which R means is 2. - It is desirable that it is a pyrrolyl machine. The imidazolyl machine which R means is 5. - An imidazolyl machine is desirable. The thiazolyl machine which R means is 4. - A thiazolyl machine is desirable.

[0012] A degree passes, it comes out and the desirable residue R in Formula I is a certain :phenyl and 4. - Full ORUFU enyl, 4 - 3 A crawl phenyl, 4 - Dimethoxy phenyl, 3, 4, 5 - Trimethoxyphenyl, 4 -(diethylamino-ethoxy)- Phenyl, 4 - (methoxy-ethoxy)- A phenyl, 3 - Pyridyl, 2 - A furil, 1 - Methyl - Imidazole -5 - IRU, thiazole -4-IRU, 2 - Methyl - Chain -5 - IRU, 1 - Methyl - Pyrrole -2 - IRU. 2-thienyl is desirable especially for R.

[0013] :2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 [ desirable although the following use it within the limits of this invention among the compounds of Formula I ] -(4-(2-diethylaminoethoxy)- phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(4-full ORUFU enyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(3, 4, 5-trimethoxyphenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(3-pyridyl)- Acetic acid - TORIHIDORO chloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(4-crawl phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(2-furil)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(1-methyl-imidazole -5-IRU)- Acetic acid - TORIHIDORO chloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(4-thiazolyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(2-methyl-chain -5-IRU)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(1-methyl-pyrrole -2-IRU)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(4-(2-methoxyethoxy) phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(3, 4-dimethoxy-phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N-(2-aminoethyl) AMINO)-2 -(phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride.

[0014] Within the limits of this invention, it is a compound 2. - (N-(2-aminoethyl)-2-(2-thienyl)-acetic-acid-dihydrochloride is desirable although it is used especially.) Into a molecule, since the compound of Formula I contains one acid carboxyl group and two basic groups, this is a zwitter-ion compound and can form an internal salt. However, the compound of Formula I can also form other inorganic and organic acids, and salts.

[0015] A suitable acid is a hydrogen chloride, a hydrogen bromide, a naphthalene disulfon acid especially a naphthalene disulfon acid (1.5), a phosphoric acid, a nitric acid, a sulfuric acid, oxalic acid, a lactic acid, a tartaric acid, an acetic acid, a salicylic acid, a benzoic acid, a formic acid, a propionic acid, pivalate, a diethyl acetic acid, a malonic acid, a succinic acid, a pimelic acid, boletic acid, a phosphoric acid, a sulfamic acid, a phenyl propionic acid, a gluconic acid, an ascorbic acid, a citric acid, and an adipic acid. By the conventional method, in the solvent which is preferably suitable, or a diluent, an acid addition salt can mix a component and can manufacture it.

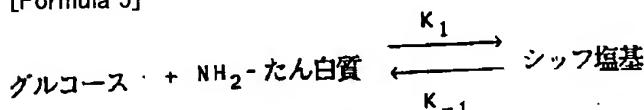
[0016] this invention person found out that the compound of Formula I and its acid addition salt itself appropriate in pharmacology were effective in a surprising thing in pharmacology. this -- non-enzyme nature glycosylation -- prevention -- or -- it can decrease -- for example, suppression -- or it can influence good at least

[0017] Non-enzyme nature glycosylation is a series of biological operations, for example, proteinic inactivation, prevention of combination of the adjusted molecule, prehension of the fusibility protein by the glucosylated protein outside a cell, reduction of protein decomposition, and unusual DNA. - It is the cause of the bridging of fractionation, a possible immunogen operation, organization toxicity, and glycosylation protein. As for a majority of biological effects influenced by non-enzyme nature glycosylation, the pathogen relevance of non-enzyme nature glycosylation is accepted.

[0018] Pathogenic change in which it is caused by non-enzyme nature glycosylation and deals is osteoarthritis, a cerebral stroke, high blood pressure, peripheral vascular disease, and an acampsia. However, on account of the bridging of glycosylation protein, non-ionicity glycosylation causes change related to a diabetes terminal obstacle and age again, for example.

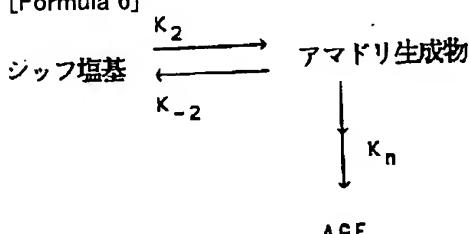
[0019] The bridging of longevity protein, for example, a collagen, a crystalline, an elastin, and a myelin increases with the increase in a year for Homo sapiens and an animal. The example of the bridging of a collagen shows that the increase related to [ in / a "bridging" ] age is promoted clearly by the diabetic clinical picture, and can do things. Observation of \*\* draws the following hypothesis. Namely, a collagen and other matrices outside a cell - The composition that the bridging of \*\*, such as protein, was increased causes generating of the physical change of the film between aging, and a chronic complication in the case of diabetes. The change related to this membranous age is learned by the central nervous system. - And it is the cause of dysmnesia and the ebb of moral activity is drawn. Study - It reaches, especially dysmnesia is the Alzheimer disorder, and, moreover, it is \*\* again. - It is found out by \*\*\*\* dementia and "a start of forgetfulness by age." Especially a diabetes terminal obstacle includes reduction of the elasticity of neuropathy, kidney disease, a retina disease, cataract, atherosclerosis/arteriosclerosis, \*\*\*\*, osteoporosis, and a connective tissue. A powerful examination makes it guess that diabetic central virulence discovery is caused during an organization by generating promoted by the hyperglycemia of the terminal end product of a non-enzyme nature glycosylation reaction. It returns in non-enzyme nature glycosylation. - Or \*\* of reactant sugar, especially a glucose - Enzyme nature addition is performed on the proteinic isolation amino group. The short-lived protein (for example, an enzyme, albumin, and appointment protein) which has the life of the half of days or a week reacts to the bottom of formation of reduction or reactant sugar, for example, a glucose, and a Schiff base, and the speed of formation of a Schiff base is a glucose in blood in that case. - based on concentration. [0020]

[Formula 5]



[0021] Subsequently, transposition of the unstable Schiff base is carried out within several hours or several weeks, and it is more stable, however makes with the AMADORI product which can carry out reversible. The balance based on a blood glucose to the last is : confirmed between a Schiff base and an AMADORI product. [0022]

[Formula 6]



[0023] Some of glycosylation products in early stages of the collagen of a blood vessel wall or other life protein experience the gradual complex sequence of a rearrangement reaction. This reaction is late irreversible glycosylation to the last. - Formation of an end product is drawn. The late glycosylation-end product of this irreversibility is called as AGEs ("Advanced glycosylation endproducts") to the above and a postscript. This AGEs is blood. - Glucose - Correction of level does not already disappear, either but it is a blood vessel wall. - It accumulates continuously between all proteinic lives, and the change on the vital structures

[0024] However, non-enzyme nature glycosylation restricts only protein. Moreover, a nucleic acid, for example, DNA, is returned to the bottom of existence of amino acid. – Or it can be made to react like especially a glucose with reaction sugar. Such a glucose –DNA – A product may cause an obstacle related to the age of the change related to much age of heredity material, for example, a central nervous system, (CNS).

[0025] Most AGEs(es) are fluorescence nature brown pigments, and this can be detected in the living body within a test tube. Since AGEs is brown, non-enzyme nature glycosylation calls for example, a non-enzyme nature browning reaction.

[0026] The medical influence of non-enzyme nature glycosylation plays the outstanding role from an above-mentioned reason. The matter which appears in the initial stage of non-enzyme nature glycosylation can also influence formation of AGEs. The inside of a test tube and an examination in the living body can show such an effect over an aminoguanidine. The operation of the compound of Formula I in which it is used by this invention and deals is superior to the operation of the conventional aminoguanidine.

[0027] About the compound and its acid addition salt appropriate in pharmacology of Formula I, it is the form of a single compound. in the form of mutual mixture therefore, as pharmacology-effective matter Prevention especially — the obstacle in a man and an animal, or illness — — caused by non-enzyme nature glycosylation this To mitigation or prevention, for example, osteoarthritis, an apoplexy fit, high blood pressure, a peripheral vessel disease, joint strength — a direct diabetes terminal obstacle (namely, for example, a nerve disease and kidney disease --) A retina disease, a cataract, atheroma nature arteriosclerosis / arteriosclerosis, solidification \*\*\*\*\*. The change related to age to prevention or prevention of osteoporosis and a connective tissue of reduction in elasticity and the change related to the age of a central nervous system, for example, study, – And it is suitable for prevention or prevention of the dementia related to a memory disorder and age, and the Alzheimer disease.

[0028] Therefore, the compound and its acid addition salt appropriate in pharmacology of a general formula I are independent as a medicine, and people can be medicated with them in the form of a pharmaceutical manufacture object as mutual mixture. This manufacture object permits the inside of intestines, or application intestinal tract outside, and contains the effective dosage of the compound of at least one general formula I, or its acid addition salt with an additive as an active principle by the usual support which is pharmacologically perfect, the bulking agent, the diluent, and the case.

[0029] Internal use of the medicine can be carried out in the form of a tablet, a film tablet, a rack tablet, a glycocalyx round head, \*\* and a \*\* gelatin capsule, a microcapsule, granulatio, powder, a pellet, a solution, syrup, an emulsion, suspension, aerosol, a home, a round-head agent, or a path chill. However, it is the form of for example, a \*\* agent, or is the form of for example, an injection solution besides an intestinal tract, or medication can also be performed to the rectum at transderma in the so-called form of ointment, a cream, gel, a paste, aerosol, a home, powder, tincture, an ointment, or a tolan SUDA marl medical treatment system (TTS).

[0030] They are inorganic [ inactive ] or an inactive organic assistant, support –, and restoration pharmacologically about a pharmaceutical manufacture object. – Or dilution – It can manufacture by the well-known method under use of the matter. It is in charge of manufacture of granulatio restoration of a round-head agent, a tablet, a film, a tablet, a glycocalyx round head and a pellet, or a \*\* gelatin capsule, for example, \*\*, such as calcium phosphate, a lactose, a sorbitol, a mannitol, starch, the processed starch, the starch \*\*\*\*(ed) chemically, a starch hydrolyzate, a cellulose, a cellulosic, synthetic polymer, and talc, can be used. Support to a \*\* gelatin capsule and a \*\* agent – Or are a lipid, a low, and a half-solid and the quality of a dilution is \*\*, such as a liquefied polyol, nature, or hardened oil. Support to manufacture of a solution and syrup – Or \*\*, such as water, a polyol, a solution of cane sugar, invert sugar, and grape sugar, are suitable for the quality of a dilution. \*\*, such as water, alcohol, a glycerol, a polyol, or vegetable oil, are suitable for the support matter to manufacture of an injection solution. support – to ointment, a cream, and a paste or -- as the main support matter to manufacture of the time and -- d \*\*. And rare – \*\*, such as

liquefied paraffin, a fat, nature or a hardening vegetable property and an animal oil, natural oil, a low, low alcohol, a polyethylene glycol, a polyacrylic acid, and silicone gel, are suitable.

[0031] A pharmacological manufacture object is effective by the well-known method. – And dilution –, restoration – Or besides the support matter Further 1, several sorts of qualities of an additive or an assistant, for example, a disintegration agent, a binder, lubricant, A discharge agent, a wetting agent, a stabilizer, an emulsifier, a preservative, a sweetener, a colorant, the charge of taste or perfume, the buffer matter, \*\* for producing a solvent or a solubilizing agent, a defoaming agent, a salt formation agent, a gel formation agent, a thickener, a flow modifier, a sorbing agent, and accumulation hardening further especially a salt, coating, or an antioxidant can be contained. This manufacture object can also contain the effective matter on 2 or several sorts of Formula I or its acid addition salt appropriate in pharmacology and further 1, or several sorts of other medical treatment.

[0032] The effective matter is beta on the medical treatment of such others. – Acceptor interception agent, For example, a propranolol, a PINDO roll, a METOPURO roll; Vasodepressor, for example, a cull — I ROMEI; — a sedative, for example, a barbituric-acid derivative, — 1 Four – Benzo azepine and a meprobamate; [ A diuretic, for example, chloro CHIAJIDO; cardiotonic, ] For example, a digitalis manufacture object; An antihypertensive, for example, hydra RAJIN, JIHIDORARAJIN, (A prazosin, clo NIJIN and \*\* that drops the fatty-acid content in rauwolfia-alkaloid; blood, for example, BENZAFIBURATO, FUENOFIBURATO; \*\*, for example, foehn pro KOUMON., for thrombus prevention.)

[0033] In a pharmacological manufacture object, the effective matter 1 of Formula I or several sorts of contents can be changed in the large range, for example, are 1 – 50 % of the weight preferably 0.5 to 90% of the weight. In many cases, in \*\*, such as solid medication type, for example, a glycocalyx round head, and a tablet, the effective matter 1 of Formula I or several sorts of contents are 2 – 80 % of the weight. liquefied medication type, for example, a drop agent emulsion, and an injection solution — often — the effective matter 1 of Formula I — or 0.5 – 10 % of the weight is contained preferably several sorts of 0.5 to 20% of the weight The effective matter 1 of Formula I or several sorts of contents are [ with a case ] replaceable partially in a pharmacological manufacture object to 50 % of the weight with the matter 1 or several effective sorts on other desirable medical treatment to 5 – 40 % of the weight.

[0034] Dosage can change within large limits, and when it is each, respectively, it suits individual application. 10–400mg is an established theory preferably the day dosage of about 1–1000mg in internal use per individual. In the case of other medication forms, day dosage is the amount range of analogous. Generally day dosage is divided into several medication, for example, 2 or 4 times.

[0035] When the compound of Formula I is not indicated in reference especially the German patent public presentation No. 3329028 specification, Examples 1b, 2b, and 4b, and 9–20, according to the well-known manufacture method, it can compound easily for this compound class. Therefore, it is superfluous 1 and 2 in the compound of a formula, for example, compound R-Cl, (the inside R of a formula has the meaning indicated by Formula I). – It can put into a diaminoethane and can manufacture by subsequently heating (the German patent public presentation No. 3329028 specification, example 9 reference). This is 3. – Piperazine by which grade was replaced by R-2 – It can manufacture also by hydrolysis of ON (the German patent public presentation No. 3329028 specification, the 14th page and Example one b4, two b2, 4b and Arzneim.-Forsch./Drug Res.35(I), one (1985) reference).

[0036]

[Example] The following example is related with a pharmacological manufacture object. In manufacture of the \*\* gelatin capsule which has 100mg of effective matter per capsule [Example A] : with the following appropriate composition Per capsule Effective matter 100mg Mixture of the triglyceride by which fractionation was carried out from the coconut oil 40mg Capsule inner capacity 500mg [Example B] The solution for injection which has 20mg of effective matter per ml is the next prescription. per [ which can be manufactured ] :ml Effective matter 2.0mg Polyethylene glycol 400 5.3mg Sodium chloride 2.7mg injection -- it makes with 1ml with service water

[0037] [Example C] The emulsion which has 60mg of effective matter per 5ml is the next prescription. : which can be manufactured Per emulsion 100ml Effective matter 1.2g Neutral oil Proper Sodium carboxymethyl cellulose 0.6g Polyoxyethylene stearate Proper Pure glycerol 0.2~2.0g Aroma matter Proper Water (desalted or distilled) Whole quantity Rectum medicine type which has 40mg of the [example D] \*\* agent hits : [ of 100ml ] Per [ a \*\* agent ] Effective matter 40ml \*\* agent basis Whole quantity Tablet which has 40mg of effective matter per 2g [Example E] tablet: Per tablet Effective matter 400mg Lactose 600mg Corn starch 300mg Fusibility starch 20mg Magnesium stearate 40mg Glycocalyx round head which has 50mg of effective matter per [example F] glycocalyx round head : [ of 1000mg ] Per glycocalyx round head Effective matter 50mg Lactose 100mg 60mg of corn starches Calcium diphosphate 30mg Fusibility starch 5mg Magnesium stearate 10mg Colloidal silica 5mg : to which the next prescription is suitable for manufacturing the contents of the [example G] \*\* gelatin capsule -- a effective matter 100mg A corn starch [ of 260mg ] 300mg The 400mgb(s) effective matter 140mg Lactose 180mg Corn starch 180mg The [example H] point agent can be manufactured according to the following prescription. : (it is 100mg =20 of effective matter intravenous drip in 1ml) Effective matter [ of 500mg ] 10g Benzoic-acid methyl ester 0.07g Ethyl-benzoate ester 0.03g 96% ethanol 5ml Desalted water Whole quantity 100ml. [0038] [Effect of the Invention] It is effective to use the compound of this invention for the prevention or prevention of change related to a diabetes terminal obstacle and age.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-206818

(43)公開日 平成6年(1994)7月26日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/425		7431-4C		
31/195	ADP	9283-4C		
31/34		7431-4C		
31/38		7431-4C		
31/415		7431-4C		

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-152485

(71)出願人 591004593

カセラ・アクチエンゲゼルシャフト  
ドイツ連邦共和国、60386 フランクフルト・アム・マイン、ハナウエル・ラントス  
トラーセ、526

(22)出願日 平成5年(1993)6月23日

(72)発明者 カール・シェーンアフインガー

ドイツ連邦共和国、アルツエンアウ、ホルンダーウエーク、8

(31)優先権主張番号 P 4 2 2 2 9 8 0 : 4

(72)発明者 ウルズルラ・シントラー

ドイツ連邦共和国、パート・ゾーデン、ローベルト・シュトルツーストラーセ、56

(32)優先日 1992年7月13日

(74)代理人 弁理士 江崎 光史 (外3名)

(33)優先権主張国 ドイツ (DE)

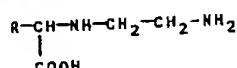
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸-誘導体の使用方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸-誘導体の使用方法。

【構成】 糖尿病末期障害の防止又は予防のため、あるいは加令に関係する変化の防止又は予防のために、薬理学的有効物質として式I



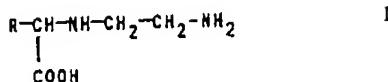
I

(式中Rはたとえばフェニル又はチエニルを示す。)の2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸-誘導体及びその薬理学的に妥当な酸付加塩を使用する方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬理学的有効物質として式I

【化1】



(式中Rはフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリル；ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシによって1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す。)の2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体及びその薬理学的に妥当な酸付加塩を使用する方法。

【請求項2】 Rはフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル；ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシによって1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す、請求項1記載の2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体の使用方法。

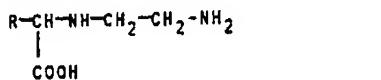
【請求項3】 非酵素性グリコシル化によって引き起される障害又は疾病の予防又は低減のために、請求項1記載の薬理学的有効物質を使用する方法。

【請求項4】 糖尿病末期障害の防止又は予防のため、請求項1記載の使用方法。

【請求項5】 年令に関係する変化の防止又は予防のため、請求項1記載の使用方法。

【請求項6】 薬理学的有効物質として又は薬学的調製物を製造するための薬学的有効物質として式I

【化2】



(式中Rはフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピ

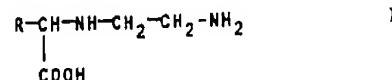
## 6記載の使用方法。

【請求項8】 Rは2-チエニル-を示す、請求項6又は7記載の使用方法。

【請求項9】 非酵素性グリコシル化によって引き起される障害又は疾病の予防又は低減のために、請求項6記載の薬理学的有効物質を使用する方法。

【請求項10】 有効物質として式I

【化3】



(式中Rはフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリル；ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシによって1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す。)の2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体及びその薬理学的に妥当な酸付加塩又はこの様な化合物数種あるいは有効物質と薬学的に妥当な粗体-及び(又は)添加物質及び場合により他の薬理学的有効物質又は数種を含有する薬学的調製物。

【請求項11】 Rはフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシによって1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す、請求項10記載の薬学的調製物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、薬理学的有効物質として式I

【0002】

【化4】

化合物及びその薬理学的に妥当な酸付加塩を、薬学的調製物の製造に使用することに関する。本発明は、有効物質として式Iの化合物I又は数種及び(又は)その薬理学的に妥当な酸付加塩I又は数種を含有する薬学的調製物にも関する。

## 【0005】

【従来の技術】式Iの化合物のいくつかは、心臓血管に有効な2-イミダゾリニル-酢酸-誘導体の製造のための中間体としてすでに公知である(Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 35(1)、1(1985)、表1及びドイツ特許公開第3329028号明細書、例1b、2B、4b、9~20参照)。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、非酵素性グリコシル化によって引き起される障害又は疾病を防止及び予防する化合物を見い出すことにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】この課題は、式Iの化合物及びその薬理学的に妥当な酸付加塩それ自体が薬理学的に有効であることによって解決される。

【0008】上記式I中Rが意味するフェニル-、チエニル-、フリル-、ビリジル-、ビロリル-、イミダゾリル-又はチアゾリル残基は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及び(又は)アルコキシアルコキシによって1-又は数回置換されていてよい。その際フェニル基は好ましくは1-、2-又は3回置換されていてよい。置換されている場合、Rが意味する他の残基は、好ましくは1回、特にアルキル又はアルコキシによって置換されている。数回置換の場合、置換基は同一又は異なるていてよい。

【0009】ハロゲンは、特にフルオル、クロル、ブロム及びヨードを意味し、そのうちフルオル及びクロルが好ましい。アルキル-及びアルコキシ基は、他の置換基と一緒にになって直鎖状又は分枝状であってよい。

【0010】アルキルとして(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルが好ましい。アルコキシとして(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシが好ましい。ジアルキルアミノアルコキシとしてジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシが好ましい。アルコキシ-アルコキシ-として、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシが好ましい。

【0011】Rが意味するチエニル基は、2-チエニル

エニル、4-クロルフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-(ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル、4-(メトキシ-エトキシ)-フェニル、3-ビリジル、2-フリル、1-メチル-イミダゾール-5-イル、チアゾール-4-イル、2-メチル-チエン-5-イル、1-メチル-ビロール-2-イル。2-チエニルがRにとって特に好ましい。

【0013】式Iの化合物のうち、本発明の範囲内で次のものが使用するのに好ましい: 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-

10 フェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-フルオルフェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(3-ビリジル)-酢酸-トリヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-クロルフェニル)-酢酸-ジヒド

20 ロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(2-フリル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(1-メチル-イミダゾール-5-イル)-酢酸-トリヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-チアゾリル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(2-メチル-チエン-5-イル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(1-メチル-ビロール-2-イル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-(2-

30 メトキシエトキシ)フェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(フェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド。

【0014】本発明の範囲内で、化合物2-(N-(2-アミノエチル)-2-(2-チエニル)-酢酸-ジヒドロクロリドが、特に使用するのに好ましい。分子中に式Iの化合物が、酸性カルボキシル基1個及び塩基性基2個を含有するので、これは双性イオン化合物であり、内部塩を形成することができる。しかし式Iの化合物は、他の無機及び有機酸と塩を形成することもできる。

【0015】滴する時は、たとえば塩化水素、臭化水

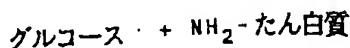
ことができる。

【0016】本発明者は、驚くべきことに式Ⅰの化合物及びその薬理学的に妥当な酸付加基それ自体が薬理学的に有効であることを見い出した。これは非酵素性グリコシル化を阻止又は低減することができ、たとえば抑制又は少なくとも良好に影響することができる。

【0017】非酵素性グリコシル化は、一連の生物学的作用、たとえばたん白質の不活性化、調節された分子の結合の阻害、グルコシル化された細胞外たん白質による可溶性たん白質の捕捉、たん白質分解の低減、異常DNA-分画、可能な免疫原作用及び組織毒性及びグリコシル化たん白質の橋かけの原因となっている。非酵素性グリコシル化によって左右される生物学的效果の多数は、非酵素性グリコシル化の病原関連性が認められる。

【0018】非酵素性グリコシル化によって引き起される病原性変化は、たとえば骨関節炎、卒中発作、高血圧、末梢血管疾患及び関節強直である。しかしグリコシル化たん白質の橋かけのゆえに、非イオン性グリコシル化は、またたとえば糖尿病末期障害及び年令に関係する変化の原因となっている。

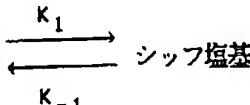
【0019】長寿たん白質、たとえばコラーゲン、クリスタリン、エラスタン及びミエリンの橋かけは、ヒト及び動物で年の増加と共に増える。コラーゲンの橋かけの例は、糖尿病の病像で“橋かけ”に於て年令に関係する\*



\* 増加は明らかに促進されることを示しができる。たの観察は次の仮説を導く。すなわちコラーゲン及び他の細胞外マトリックス-たん白質等々の橋かけの増加された構成は、老化の間の膜の物理的変化の発生及び糖尿病の際の慢性合併症の原因となっている。中枢神経系で膜のこの年令に関係する変化は、学習-及び記憶障害の原因であり、精神活性の衰退を導く。学習-及び記憶障害は、特にアルツハイマー疾患で、しかもまた多-硬塞痴呆及び“年令による物忘れの開始”で見い出される。糖尿病末期障害は、特に神経疾患、腎臓病、網膜病、白内障、アテローム性動脈硬化症/動脈硬化症、凝固障害症、骨粗鬆症及び結合組織の弾力性の減少を含む。強力な試験は、糖尿病の中権病原性発見が、組織中に非酵素性グリコシル化反応の末期最終生成物の、高血糖によって促進された発生によって引き起されることを推測させる。非酵素性グリコシル化に於て、還元-又は反応性糖、特にグルコースの非-酵素性添加は、たん白質の遊離アミノ基上で行われる。日数又は週の半分の寿命を有する短命たん白質（たとえば、酵素、アルブミン及びアボたん白質）は、還元又は反応性糖、たとえばグルコースとシップ塩基の形成下に反応し、その際シップ塩基の形成の速度は、血液中でグルコース-濃度に基づく：

【0020】

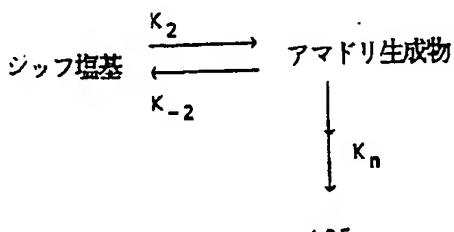
【化5】



【0021】次いで不安定なシップ塩基は数時間ないし数週間以内に転位して、より安定な、しかし可逆しうるアマドリ生成物となる。最後に、血液グルコースに基づく平衡は、シップ塩基とアマドリ生成物の間に確かめられる：

【0022】

【化6】



【0023】血管壁のコラーゲン又は他の寿命たん白質の初期のグリコシル化生成物のいくつかは、転位反応の

30 ん白質の全寿命間連続的に蓄積し、血管壁の重要な構造上及び機能上の変化を導く。

【0024】しかし非酵素性グリコシル化は、たん白質しか制限しない。また核酸、たとえばDNAを、アミノ酸の存在下に還元-又は反応糖と、特にグルコースと同様に反応させることができる。この様なグルコース-DNA-生成物は、遺伝材料の多くの年令に関係する変化、たとえば中枢神経系(CNS)での年令に関係する障害の原因となりうる。

【0025】AGEsは、ほとんど蛍光性褐色顔料であり、これは試験管内及び生体内で検出することができる。AGEsの褐色のゆえに、非酵素性グリコシル化は、たとえば非酵素性褐変反応と呼称する。

【0026】非酵素性グリコシル化の医学的影響は、上述の理由から、優れた役割を果す。非酵素性グリコシル化の初期段階で現れる物質は、AGEsの形成も左右す

物の形で薬理学的有効物質として、特にヒト及び動物での障害又は疾病——これは非酵素性グリコシル化によって引き起される——の防止、軽減又は予防に、たとえば骨関節炎、卒中発作、高血圧、末梢血管疾患、関節強直の、糖尿病末期障害（すなわちたとえば神経疾患、腎臓病、網膜病、白内障、アテローム性動脈硬化症／動脈硬化症、凝固障害症、骨粗鬆症及び結合組織の弾力性の減少）の防止又は予防に、年令に関係する変化及び中枢神経系の年令に関係する変化、たとえば学習-及び記憶障害、年令に関係する痴呆及びアルツハイマー疾患の防止又は予防に適する。

【0028】したがって一般式Iの化合物及びその薬理学的に妥当な酸付加塩は人に薬剤として単独で、相互の混合物として又は薬学的調製物の形で投与することができる。この調製物は腸内又は腸管外適用を許可し、有効成分として少なくとも1個の一般式Iの化合物又はその酸付加塩の有効投薬量を通常の薬学的に申し分のない担体、充填剤、希釈剤及び場合により添加物と共に含有する。

【0029】薬剤をたとえば錠剤、フィルム錠剤、ラック錠剤、糖衣丸、硬及び軟ゼラチンカプセル、マイクロカプセル、顆粒、粉末、ペレット、溶液、シロップ、エマルジョン、懸濁液、エアゾール、ホーム、丸剤又はバスクルの形で経口投与することができる。しかし投与を直腸に、たとえば坐剤の形で、又は腸管外に、たとえば注射溶液の形で、又は経皮に、たとえば軟膏、クリーム、ゲル、ペースト、エアゾール、ホーム、粉末、チンキ、ぬり薬又はいわゆるトランスマーマル治療システム（TTS）の形で行うこともできる。

【0030】薬学的調製物を薬学的に不活性な無機又は有機助剤、担体-、充填-又は希釈-物質の使用下に公知方法で製造することができる。丸剤、錠剤、フィルム、錠剤、糖衣丸及びペレット又は硬ゼラチンカプセルの顆粒充填の製造にあたり、たとえばリン酸カルシウム、乳糖、ソルビトール、マンニトール、でんぶん、処理されたでんぶん、化学的に化工されたでんぶん、でんぶん加水分解物、セルロース、セルロース誘導体、合成ポリマー、タルク等々を使用することができる。軟ゼラチンカプセル及び坐剤に対する担体-又は希釈物質は脂質、ロウ、半固体の及び液状ポリオール、天然又は硬化油等々である。溶液及びシロップの製造に対する担体-又は希釈物質はたとえば水、ポリオール、ショ糖の溶

る。

【0031】薬学的調製物は、公知方法で有効-及び希釈-、充填-又は担体物質の他に、更に1又は数種の添加物質又は助剤、たとえば碎解剤、結合剤、滑剤、放出剤、潤滑剤、安定剤、乳化剤、保存剤、甘味料、着色料、嗜好料又は香料、緩衝物質、更に溶剤又は可溶化剤、消泡剤、塩形成剤、ゲル形成剤、増粘剤、流動調節剤、吸着剤、蓄積硬化を生じるための剤、特に塩、被覆剤又は酸化防止剤を含有することができる。この調製物は2又は数種の式I又はその薬理学的に妥当な酸付加塩及び更に1又は数種のその他の治療上有効な物質を含有することもできる。

【0032】この様なその他の治療上有効な物質はたとえばβ-受容体遮断剤、たとえばプロプラノロール、ビンドロール、メトプロロール；血管拡張剤、たとえばカルボクロメイ；鎮静剤、たとえばバルビツール酸誘導体、1, 4-ベンゾアゼピン及びメプロバメート；利尿剤、たとえばクロロチアジド；強心剤、たとえばジギタリス調製物；血圧降下剤、たとえばヒドララジン、ジヒドララジン、プラゾシン、クロニジン、ラウオルフィアーアルカロイド；血液中の脂肪酸含有を降下させる剤、たとえばベンザフィブロート、エノフィブロート；血栓予防のための剤、たとえばフエンプロコウモン。

【0033】薬学的調製物中で、式Iの有効物質1又は数種の含量は、広い範囲を変動することができ、たとえば0.5～9.0重量%、好ましくは1～5.0重量%である。固体投与形、たとえば糖衣丸、錠剤等々中では、式Iの有効物質1又は数種の含量は、多くの場合2～8.0重量%である。液状投与形、たとえば滴剤エマルジョン及び注射溶液は、しばしば式Iの有効物質1又は数種0.5～2.0重量%、好ましくは0.5～1.0重量%を含有する。式Iの有効物質1又は数種の含量は、場合により薬学的調製物中で部分的に、たとえば5.0重量%まで、好ましくは5～4.0重量%まで、他の治療上有効な物質1又は数種によって代えることができる。

【0034】投薬量は広い範囲内で変化することができ、夫々個々の場合に個人の適用に適合する。一個人あたり経口投与で一日投薬量約1～1000mg、好ましくは1.0～4.0mgが定説である。他の投薬形態の場合一日投薬量は類似の量範囲である。一日投薬量は一般に数回、たとえば2ないし4回の投与に分ける。

【0035】式Iの化合物が文献、特にドイツ特許公開

って置換されたビペラジン-2-オンの加水分解によつても製造することができる（ドイツ特許公開第3329028号明細書、第14頁及び例1b4、2b2及び4b、並びに *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 35 (1)、1 (1985) 参照）。

\* [0036]

【実施例】次の例は薬学的調製物に関する。

〔例A〕1カプセルあたり有効物質100mgを有する軟ゼラチンカプセルの製造にあたり次の組成が適当である：

## 有効物質

ココヤシ油から分画されたトリグリセリドの混合物

## カプセル内容量

## カプセルにつき

100mg

40mg

500mg

〔例B〕1mlあたり有効物質20mgを有する注射用10%溶液は次の処方によって製造することができる：

## 有効物質

ポリエチレンジリコール400

## 塩化ナトリウム

## mlにつき

2.0mg

5.3mg

2.7mg

注射用水で1mlとなす。

〔0037〕〔例C〕5mlあたり有効物質60mgを

★できる：

有するエマルジョンは次の処方によって製造することができる★

## エマルジョン100mlにつき

## 有効物質

1.2g

## 中性油

適宜

ナトリウムカルボキシメチルセルロース

0.6g

ポリオキシエチレンステアラート

適宜

純粹グリセリン

0.2~2.0g

## 芳香物質

適宜

水（脱塩された又は蒸留された）

全量 100ml

〔例D〕坐剤あたり40mgを有する直腸薬剤形：

## 坐剤につき

## 有効物質

40ml

## 坐剤基剤

2g

〔例E〕錠剤あたり有効物質40mgを有する錠剤：

30

## 錠剤につき

## 有効物質

400mg

ラクトース

600mg

トウモロコシでんぶん

300mg

可溶性でんぶん

20mg

ステアリン酸マグネシウム

40mg

1000mg

〔例F〕糖衣丸あたり有効物質50mgを有する糖衣☆☆丸：

## 糖衣丸につき

## 有効物質

50mg

乳糖

100mg

トウモロコシでんぶん

60mg

第二リン酸カルシウム

30mg

可溶性でんぶん

5mg

ステアリン酸マグネシウム

10mg

コロイドケイ酸

5mg

260mg

〔例G〕硬ゼラチンカプセルの内容物を製造するのに次◆◆の処方が適する：

a) 有効物質

100mg

トウモロコシでんぶん

300mg

11

12

b) 有効物質	400 mg
乳糖	140 mg
トウモロコシでんぶん	180 mg
	180 mg
	500 mg

〔例H〕点剤を次の処方に従って製造することができる\* \* (1ml中に有効物質100mg = 20点滴) :

有効物質	10 g
安息香酸メチルエステル	0.07 g
安息香酸エチルエステル	0.03 g
96%エタノール	5 ml
脱塩水	全量 100 ml

[0038]

〔発明の効果〕 本発明の化合物を、糖尿病末期障害及び

年令に関係する変化の防止又は予防に使用するのが有効である。

-----  
フロントページの続き

(51) Int.C1.5 識別記号 厅内整理番号 F 1 標記表示箇所  
 // C 0 7 D 233/64 1 0 6  
 277/22  
 307/54  
 333/24

(72) 発明者 エックハルト・シュラーベン  
 ドイツ連邦共和国、フランクフルト・ア  
 ム・マイン60、フルデール・ストラーセ、  
 24